

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

502

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PRÉSENTÉE PAR

GABRIEL JUDE

Né le 16 Septembre 1902, à Bersac (Haute-Vienne)

Contribution à l'étude des accidents
observés à la suite
de l'injection Intra-veineuse de vaccin
anti-chancrelleux de Nicolle

Président : Monsieur TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

26, rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1931

T H E S E
POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N° _____

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'Etat

PRÉSENTÉE PAR

GABRIEL JUDDÉ

Né le 16 Septembre 1902, à Bersac (Haute-Vienne)

Contribution à l'étude des accidents
observés à la suite
de l'injection Intra-veineuse de vaccin
anti-chancrelleux de Nicolle

Président : Monsieur TANON, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE M. LAC

ÉDITEUR

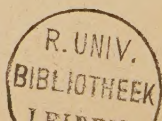
26, rue Monsieur-le-Prince, 26, PARIS (VI^e Arr.)

1931

Doyen.....	BALTHAZARD.
I. — Professeurs.....	MM.
Anatomie	ROUVIERE
Anatomie médico-chirurgicale et Chirurgie expérimentale ..	GRÉGOIRE
Physiologie	BINET
Physique médicale	STROHL
Chimie médicale	DESGREZ
Bactériologie	LEMIERRE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale ..	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales	BAUDOIN
Pathologie médicale	CLERC
Pathologie chirurgicale	LENORMANT
Anatomie pathologique.....	ROUSSY
Histologie	CHAMPY
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU
Thérapeutique	LOEPER
Hygiène et médecine préventive	TANON
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL
	LAVASTINE
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER
Hydrologie et thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET
	CARNOT
Clinique médicale	BEZANÇON
	ACHARD
	MARCEL LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	H. CLAUDE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER
	DEL BET
Clinique chirurgicale	CUNÉO
	LEJARS
	GOSSET
Clinique ophtalmologique.....	TERRIEN
Clinique urologique	LEGUEU
	COUVELAIRE
Clinique d'accouchements	BRINDEAU
	JEANNIN
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	OMBREDANNE
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE
Clinique thérapeutique chirurgicale	PIERRE DUVAL
Clinique propédeutique	LÉON BERNARD
Clinique de la Tuberculose	SERGENT
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE
	MULON

II. — Agrégés en exercice

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	Neurologie et Psychiâ- trie.	CATHALA.....	Pathologie médicale.
AUBERTIN....	Pathologie médicale.	CHABROL.....	Pathologie médicale.
BÉNARD Henri	Pathologie médicale.	CHAILLEY.....	
BROCQ.....	Pathologie chirurgicale	BERT.	Physiologie.
BRULÉ.....	Pathologie médicale.	CHEVALLIER.	Pathologie médicale.
BUSQUET.....	Pharmacologie.	DOGNON.....	Physique.
CADENAT.....	Pathologie chirurgicale	DONZELOT....	Pathologie médicale.



MM.

ÉCALLE.....	Obstétrique
FEY.....	Urologi
GASTINEL.....	Bactériologie.
GATELLIER..	Pathologie chirurgicale.
DE GAUDART	
D'ALLAINES	Pathologie chirurgicale.
GIROUD.....	Histologie.
HARVIER.....	Pathologie médicale
HAZARD.....	Pharmacologie.
HOVELACQUE	Anatomie.
HUGUENIN...	Anatomie pathologique.
HUTINEL.....	Pathologie médicale.
JOANNON....	Hygiène.
LABBE HENRI	Chimie biologique.
LAROCHE Guy	Pathologie médicale.
LEVEUF.....	Pathologie chirurgicale
LEVY-VALENSI	Neuro-psihiatrie.
LIAN.....	Pathologie médicale.
MILLOT.....	Histologie.

MM.

MONDOR.....	Pathologie chirurgicale
MOREAU.....	Pathologie médicale.
MOULONGUET	Pathologie chirurgicale
MOURE.....	Pathologie chirurgicale
OBERLING...	Anatomie pathologique
OLIVIER.....	Anatomie.
PIÉDELIEVRE	Médecine légale.
PORTES.....	Obstétrique.
QUENU.....	Pathologie chirurgicale
RICHEL, FILS	Physiologie.
SANNIE.....	Chimie biologique.
SEZARY.....	Dermatologie et syphi- ligraphie.
VALLERY-RADOT	
(Pasteur)...	Pathologie médicale.
VAUDESCAL..	Obstétrique.
VELTER.....	Ophthalmologie.
VERNE.....	Histologie.
VIGNES.....	Obstétrique.

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

GUENIOT.....	Obstétrique.
LEQUEUX....	Obstétrique.
LEROUX.....	Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-	
LEMAIRE..	Parasitologie.
RETTERRER...	Histologie.
ZIMMERN....	Physique.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI.....	Clinique médicale.
CHIRAY.....	Clinique médicale.
DEBRÉ.....	Clinique médicale.
DUVOIR.....	Clinique médicale.
BASSET.....	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU...	Clinique chirurgicale.
HEITZ-BOYER	Clinique chirurgicale.

MM.

MATHIEU....	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT....	Clinique chirurgicale.
PROUST.....	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ...	Clinique chirurgicale.
LE LORIER..	Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL.	Clinique obstétricale.
METZGER....	—

V. — Chargés de cours

MM.

MAUCLAIRE, professeur sans	{	Chargé du cours de chirurgie orthopédique
Chaire.....		chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.....		Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, Agrégé.....		Education physique.
LEDoux-LEBARD.....		Radiologie clinique.
WEILL-HALLE.....		Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Docteur E. ROUX

Directeur de l'Institut Pasteur

Membre de l'Institut

Grand Croix de la Légion d'Honneur

A Monsieur le Professeur TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris

Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait le grand honneur de
vouloir bien accepter la présidence
de cette thèse,

A Monsieur le Docteur Louis MARTIN

Sous-Directeur de l'Institut Pasteur
Membre de l'Académie de Médecine
Commandeur de la Légion d'Honneur

En témoignage respectueux de ma
profonde gratitude pour l'accueil
qu'il m'a fait à l'Hôpital de l'Insti-
tut Pasteur et pour les conseils qu'il
m'a souvent prodigués.

A Monsieur le Professeur agrégé SÉZARY

Professeur agrégé de Dermatologie et de Syphiligraphie

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

Officier de la Légion d'Honneur

En témoignage d'extrême reconnaissance
pour la bienveillance avec laquelle il
m'a constamment dirigé ; et dont les
conseils m'ont permis de mener à bien
ce travail.

A Monsieur le Docteur DEVRAIGNE

Accoucheur de la Maternité de l'Hôpital Lariboisière

Commandeur de la Légion d'Honneur

Dont l'accueil fut toujours si bienveillant à mon égard.

A Monsieur le Docteur DUJARRIC de la RIVIÈRE

Chef de Laboratoire à l'Institut Pasteur

Je tiens à assurer mon cousin, Monsieur Dujarric de la Rivière, de mon affectueux dévouement.

A Monsieur le Docteur DONNET

Professeur de Clinique Chirurgicale

à l'Ecole de Médecine de Limoges

Qui a dirigé mes premières études et a toujours été pour moi un guide bienveillant.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX

Stage :

Messieurs les Docteurs

DEVRAIGNE,

GUILLAIN,

JEANSELME,

LEVY-SOLAL,

TEISSIER.

Externat :

Messieurs les Docteurs

Clovis VINCENT,

PAISSEAU,

WEIL-HALLE,

SÉZARY,

GUIMBELLOT.

A MES MAÎTRES A L'INSTITUT PASTEUR

Messieurs les Docteurs

VEILLON (in mémoriam),

DARRÉ,

LOISEAU,

SALIMBENI,

DUJARRIC de la RIVIÈRE,

Etienne ROUX.

René MARTIN,

LAFFAILLE.

INTRODUCTION

Dans ce travail nous étudierons certains accidents survenus au cours du traitement anti-chancrelleux par le vaccin de Nicolle, non pas les réactions plus ou moins importantes qui se manifestent dans les heures qui suivent l'injection, mais des accidents exceptionnels, tel que : érythèmes polymorphes, néphrite hématurique, réveil de tuberculose, dont nous chercherons à étudier la pathogénie.

Dans un premier chapitre, nous résumerons ce qu'est le vaccin anti-chancrelleux de Nicolle, son emploi et ses réactions habituelles.

Le deuxième chapitre sera consacré à l'étude des accidents exceptionnels qui font l'objet de cette thèse.

Puis nous passerons en revue dans le troisième chapitre les théories que soulève la pathogénie de ces accidents.

Enfin dans un quatrième chapitre nous chercherons quelles conséquences pratiques on doit en retirer.

CHAPITRE PREMIER

Le vaccin anti-chancrelleux de Nicolle

Le premier essai de vaccination contre le chancre mou a été fait par Ito, en 1913. Cette première tentative n'avait pas réussi car il était difficile d'obtenir des cultures de bacille de Ducrey et de les conserver suffisamment longtemps. Aussi, la vaccination n'a-t-elle été possible qu'après les travaux de Reenstierna permettant la conservation du bacille pendant plus d'un mois. C'est grâce aux travaux de Charles Nicolle que la vaccination anti-chancrelleuse est aujourd'hui entrée dans la pratique courante. Avant d'exposer les propriétés du vaccin de Nicolle, il est indispensable de résumer rapidement les principes qui ont présidé à sa préparation et dont s'inspire leur voie d'administration.

Le chancre mou est une affection, essentiellement trainante, de telle sorte que, malgré l'absence de gravité, il nécessite un traitement sérieux. Il a semblé

dès le début qu'un traitement purement local ne suffisait pas, la chancrelle s'accompagne d'une série de phénomènes généraux sur lesquels nous reviendrons par la suite et qui témoignent du retentissement de l'infection sur tout l'organisme. Nous avons vu comment l'idée de la vaccinothérapie avait évolué. Le premier obstacle à sa réalisation était l'obtention et la conservation des cultures, le deuxième la voie d'introduction du vaccin. Tout vaccin anti-chancrelleux, introduit sous la peau, détermine des phénomènes locaux inflammatoires très importants. De là, l'idée de Nicolle de l'introduction intra-veineuse de son vaccin.

Voici, résumé d'après la thèse de Hutan, le procédé de préparation du vaccin de Nicolle. Le streptobacille de Ducrey est prélevé au niveau d'une chancrelle expérimentale mise à l'abri de toute infection secondaire. On l'ensemence au deuxième jour de l'évolution du chancre. L'ensemencement se fait sur le milieu suivant :

<i>Sang défibriné de lapin.....</i>	20 cc.
<i>Gélose molle</i>	100 cc.

C'est le milieu qui permet la conservation la plus longue de la culture de bacille de Ducrey. Il est placé dans des tubes inclinés à grosse section. Une fois ensemencc, le milieu est mis à l'étuve. Au bout de 24 heures, la culture est développée. On pratique plusieurs repiquages pour purifier les cultures. Les différents repiquages ont l'inconvénient d'atténuer la virulence du bacille de Ducrey aussi est-il nécessaire de les rajeunir de temps en temps.

La préparation du vaccin proprement dit s'effectue de la façon suivante. On fait une émulsion microbienne dans de l'eau physiologique stérile. Cette émulsion doit être absolument homogène, aussi est-il nécessaire de pratiquer plusieurs centrifugations et broyages successifs. Après chaque centrifugation, on jette le liquide de surface. Le culot recueilli est additionné d'eau physiologique, puis agité avec des billes de verre. Quand l'émulsion homogène est obtenue, il importe d'en connaître la concentration. Pour cela l'émulsion est diluée jusqu'au moment où elle a l'opacité d'une émulsion de bacilles typhiques contenant 550 millions par centimètre-cube. On ajoute 2 % d'acide phénique pour stériliser. Le vaccin est présenté dans des ampoules de 1 cc., 1 cc. 1/2, 2 cc., renfermant 225, 335 et 450 millions de corps microbiens.

Ainsi compris, ce vaccin doit être fait en injection intra-veineuse uniquement, sous peine de s'exposer à des réactions locales extrêmement importantes. Les injections se font à doses croissantes, chaque injection séparée de la suivante par un intervalle de 48 heures au moins. Le nombre d'injections nécessaire est très variable ; dans certains cas trois ou quatre peuvent suffire, dans d'autres le traitement doit être beaucoup plus prolongé. En tous cas le traitement doit être poursuivi jusqu'à guérison complète et ne doit pas d'autre part être prolongé inutilement après la guérison.

L'injection intra-veineuse de Dmelcos provoque dans tous les cas des réactions générales importantes, réactions que nous ne rangeons pas dans les accidents

qui font l'objet de notre travail. Elles ont été étudiées par MM. Hudelo et Garnier, par MM. Gjorgjevitch et Stéphanovitch et par MM. Teissier, Reilly et Rivalier.

Une forte élévation de température survient deux à trois heures après l'injection du vaccin, elle atteint son maximum environ six heures après. La température peut monter jusqu'à 40° , même à $41^{\circ}6$. La fièvre dure jusqu'au lendemain de l'injection. En même temps les malades se plaignent de céphalée, d'insomnie, de nausées et même de vomissements si la température dépasse 40° . Tout cet état s'accompagne d'asthénie, d'inaptitude à tout travail. On comprend donc que le traitement vaccinothérapique du chancre mou ne peut être ambulatoire. Il nécessite un repos au lit, après l'injection.

MM. Hudelo et Garnier distinguent dans la réaction fébrile une fièvre immédiate, banale qui existe dans toute injection intra-veineuse d'albumine étrangère, et la « fièvre du lendemain » qui, elle, serait spécifique et témoignerait d'un véritable conflit thérapeutique.

En ce qui concerne les résultats du traitement du chancre mou par le vaccin de Nicolle, les avis des auteurs sont très différents. En Tunisie où le vaccin a été expérimenté pour la première fois, les résultats ont été vraiment remarquables ; sauf pour les cas traités trop précocement, avant l'apparition de l'allergie, les chancres ont disparu rapidement, sans beaucoup de traitement local. Il en est de même pour les premiers auteurs qui l'ont utilisé en France (MM. Hudelo ; Laederich et Weill-Spire ; Sézary et Benoist). Ultérieurement, la vaccinothérapie des chancres proprement dits a rencontré quelques

échecs, et d'après MM. Hulan ; Gjorgjevitch et Stéphanovitch il semble que son action soit beaucoup plus nette sur les bubons que sur les chancres. Tel semble être l'avis de M. Sézary également. En effet, la vaccinothérapie seule ne suffit pas toujours à enrayer l'évolution de la chancre, il est indispensable d'y ajouter un traitement local, comme l'eau peptonée qui a donné de très bons résultats à MM. Sézary et Duruy.

En somme le vaccin de Nicolle semble être actuellement le traitement général de choix de la chancre et de ses complications. Il donne dans la règle une forte réaction générale, impressionnante, mais sans gravité aucune. Nous verrons dans les pages suivantes les réactions exceptionnelles de ce médicament.

CHAPITRE II

Les accidents exceptionnels

En dehors de la réaction fébrile et les petites manifestations qui l'accompagnent, le vaccin de Nicolle détermine dans ces cas rares des réactions particulières que nous étudierons dans ce chapitre au point de vue clinique.

Ces accidents sont les suivants .

Quatre cas d'érythème polymorphe et noueux (MM. Sézary, Dérot et Guédé ; Milian) et une observation inédite recueillie dans le service de M. Sézary et que nous publions dans ce travail.

Deux cas de néphrite (MM. Sézary et Worms) dont l'une hématurique est reproduite plus loin.

Un cas de réveil de tuberculose aigue (MM. Sézary et Benoist).

Un cas de pleuro-pneumonie, observation inédite du service de M. Sézary et que nous publions.

Un cas d'herpès, un cas de poussée paludéenne, et un cas d'éruption syphilitique secondaire (MM. Tixier et Bize).

Nous ne donnons pas une description clinique détaillée de tous ces accidents ; les observations insérées à la fin de ce chapitre donnent une idée plus exacte de leur aspect.

Un premier point à étudier est le moment de leur survenue. A l'exception d'un cas, celui de MM. Sézary, Dérot et Guédé, l'éruption ou la pneumonie sont survenus le dixième jour. En vérité, il est difficile de savoir exactement à quel moment survient l'accident car ce n'est pas forcément la première injection qui le déclenche. L'observation de M. Milian en témoigne. Le malade de cet auteur fit une éruption d'érythème polymorphe lors du traitement d'une rechute ganglionnaire, alors qu'il n'en avait pas fait quand on a traité le chancre par le même traitement.

On peut néanmoins admettre que, dans la majorité des cas, les accidents surviennent au dixième jour à compter du début du traitement. Il y a à ce moment là une poussée de température et des signes généraux en même temps que les signes propres à la complication apparaissent.

L'érythème polymorphe débute par les membres inférieurs avec une grosse prédominance des éléments noueux sur les éléments bulleux. L'envahissement des membres supérieurs et de la face est toujours tardif et incomplet. Dans le 1^{er} cas inédit de M. Sézary, il s'agissait d'un érythème noueux pur en l'absence de tout autre

élément permettant de le qualifier de polymorphe. L'éruption s'accompagne toujours de douleurs rhumatoïdes fugaces. Tout cet ensemble paraît être sensible à l'action du salicylate de soude.

La durée du syndrome est très variable et semble être proportionnelle à son intensité. Les expériences de provocation de l'érythème polymorphe par MM. Sézary, Dérot et Guédé ; montrent que la durée de l'éruption diminue en même temps que son intensité au cours des poussées ultérieures.

La néphrite hématurique dont nous relatons l'observation plus loin débuta deux jours après la première injection de Dmelcos par une albuminurie. Celle-ci a diminué rapidement, par la cessation du traitement, mais le syndrome rénal a reparu aussitôt qu'on avait repris le traitement. Il s'agissait dans ce cas d'une hématurie s'accompagnant d'une élévation du taux de l'urée sanguine, sans phénomène subjectif, pas de rétention aqueuse, pas d'hypertension artérielle, le tout rétrocedant rapidement.

Dans ce cas, il ne s'agissait nullement d'une poussée de néphrite hématurique chez un sujet qui a présenté antérieurement une atteinte rénale ; dans plusieurs autres cas : la pleuropneumonie, certains érythèmes, il en semble être de même ; le vaccin de Nicolle a déterminé chez ces sujets une nouvelle maladie qu'ils n'avaient jamais eue.

Dans d'autres cas le malade fait une recrudescence d'une maladie à laquelle il était sujet auparavant, dont il était atteint d'une façon discrète, tel l'herpès, le palu-

disme et la syphilis dans les cas de MM. Tixier et Bize, telle cette tuberculose aiguë de MM. Sézary et Benoist et encore l'érythème polymorphe de M. Milian chez un sujet rhumatisant.

Il importe en effet de distinguer ces deux cas, à cause des différences d'interprétation qu'ils nécessitent comme nous le verrons dans le chapitre suivant.

Au point de vue clinique, il est nécessaire d'insister sur les caractères communs à tous ces accidents. Ce sont des accidents infectieux s'accompagnant d'un cortège de signes généraux infectieux : fièvre, vomissements ; ils s'observent non seulement avec l'hydro-vaccin anti-chancrelleux de Nicolle, mais aussi avec un lipo-vaccin anti-chancrelleux, infiniment moins choquant et ne donnant à peu près pas de réaction générale. Un caractère important est qu'ils cessent avec la suspension du traitement, et qu'ils peuvent récidiver avec la reprise de ce traitement comme une des observations le prouve.

Il est à retenir qu'au point de vue clinique il existe au cours de la vaccinothérapie du chancre mou des accidents pouvant apparaître soit précocement (2^e jour), soit au dixième jour du traitement. Il faut donc étroitement surveiller le malade à ces deux moments là. Etudier les signes généraux, examiner les urines, faire au besoin un dosage d'urée, ausculter les poumons et surveiller les téguments. Ainsi l'on sera sûr de dépister l'accident thérapeutique et d'en prévenir la gravité.

OBSERVATIONS

OBSERVATION N° 1

(Observation inédite, communiquée par M. Sézary)

ÉRYTHÈME NOUVEUX DIX JOURS APRÈS UNE INJECTION DE DMELCOS

Le malade âgé de vingt ans, exerçant la profession de plombier, entre dans le service le 19 mars 1930 pour une ulcération du frein et une adénopathie inguinale bilatérale.

L'ulcération du frein est apparue trois semaines avant son entrée. L'adénopathie inguinale est survenue à droite 15 jours après l'ulcération puis à gauche quelques jours après.

À l'entrée, le 19 mars, on constate sur le frein l'existence d'une ulcération de très petites dimensions, peu douloureuse au palper, non indurée, arrondie, de couleur chair, lisse vernissée, humide, aux bords réguliers.

Dans l'aîne, des deux côtés, existent de volumineux ganglions en paquets, assez durs, immobiles, fixés, tenant dans la profondeur, douloureux, recouverts d'une peau d'aspect normal.

Par ailleurs l'examen clinique est négatif. Dans les urines ni sucre, ni albumine. Réflexes tendineux et pupillaires normaux.

L'intra-dermo-réaction au Dmelcos pratiquée le 20 mars, se montre légèrement positive, léger érythème avec petit nodule inflammatoire.

Un examen à l'ultra-microscope de la sérosité du chancre se montre négatif. Les réactions sérologiques spécifiques également.

On porte le diagnostic de chancre mou et on met le malade au Dmelcos intra-veineux.

La 1 ^{re} injection	est faite	le 22 mars
La 2 ^e	—	le 25 mars
La 3 ^e	—	le 27 mars
La 4 ^e	—	le 29 mars
La 5 ^e	—	le 31 mars
La 6 ^e et dernière		le 2 avril

Rapidement l'ulcération se cicatrise. La fièvre a à peu près complètement disparu. Les bubons persistent des deux côtés

Le 3 avril, au soir, le lendemain de la dernière piqûre de Dmelcos, 12 jours exactement après la première injection, le malade est pris de douleurs dans le genou droit. Le jour suivant, à son tour, le genou gauche est douloureux. Le malade garde les jambes immobiles. En même temps, la température s'élève par paroxysmes successifs au-dessus de 38°.

Le 5 avril, deux jours après les premières douleurs articulaires, apparaît une petite plaque rouge, chaude, un peu douloureuse à la partie inférieure de la face antérieure de la cuisse droite au niveau des insertions rotuliennes du quadriceps.

Le lendemain, 6 avril, en se réveillant, le malade constate l'existence de petits éléments analogues à la partie supérieure de la jambe, au niveau de la crête tibiale.

Le lundi 7 avril, on constate l'existence de très nombreux éléments. Ce sont des nouilles typiques, rouges, légèrement saillantes, enchassées dans la peau, un peu douloureuse au palper, grosses comme un petit pois environ, toutes à peu près semblables. Les éléments très nombreux sont répartis sur les deux jambes, s'arrêtant en haut, à la partie moyenne des cuisses, en bas à la ligne malléolaire ; ils sont surtout nombreux au niveau des crêtes

libiales. Aux membres supérieurs, ils jalonnent la crête cubitale des deux côtés, mais sont plus nombreux à gauche. Dans les jours suivants apparaissent quelques éléments dans la région malar, des deux côtés et derrière l'oreille gauche.

La température dépasse maintenant 39° le soir. Deux hémo-cultures pratiquées le 7 et le 9 avril, le soir, au moment de la poussée thermique, restent absolument négatives. Pas d'angine, l'auscultation du cœur est normale.

On donne au malade 4 grammes de salicylate de soude par la bouche et on commence l'auto-hémothérapie.

Les éléments cutanés sont apparus en une seule poussée, s'effacent peu à peu, sans prendre la teinte jaune verdâtre habituelle.

Le 16 avril, soit 11 jours après l'apparition du premier élément, il ne reste plus rien de l'éruption. Les douleurs disparaissent seulement quelques jours après.

Cependant, malgré le Dmelcos, les bubons continuaient à évoluer et devenaient franchement fluctuants. Le 18 avril, malgré une ponction, suivie d'injection d'eau peptonée, à gauche, le bubon s'ouvre et se fistulise. De même, le 21 avril à droite. On applique de la crème peptonée. Une amélioration se produit rapidement. Le 22 on fait une demi ampoule de Dmelcos intra-veineux espérant provoquer à nouveau l'apparition d'érythème nouveau il n'en fut rien.

OBSERVATION N° 2

*(Communiquée à la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie
le 12 Décembre 1929 et le 16 Janvier 1930 par MM. Sézary
Dérot et Guédé)*

ÉRYTHÈME POLYMORPHE CONSÉCUTIF A UNE INJECTION DE VACCIN ANTI-CHANCRELLEUX ET RECHERCHES EXPÉRIMENTALES A PROPOS D'UN CAS D'ÉRYTHÈME POLYMORPHE SURVENU APRÈS UNE INJECTION DE VACCIN ANTI-CHANCRELLEUX

C..., Laure, âgée de 38 ans, entre à l'Hôpital Saint-Louis, le 27 novembre 1929. Elle porte sur la grande lèvre droite trois chancres mous typiques, apparus 15 jours auparavant. Il n'y a pas d'adénopathie. Cette malade est syphilitique depuis 1913 et à une réaction de Wassermann positive.

Nous faisons, chez elle, le 30 novembre, une intra-dermo-réaction au Dmelcos. Le même jour, on lui fait également une injection de lipovaccin anti-chancrelleux, qui n'avait été prescrite que pour le lendemain.

Le 1^{er} décembre, l'intra-dermo-réaction est fortement positive; il existe une plaque érythémateuse et infiltrée de 10 centimètres de diamètre, dont le centre est parsemé de vésicules et de phlyctènes. On note en même temps une élévation de température à 38°.

Le 2 décembre, apparaît une éruption généralisée formée de deux sortes d'éléments. Il y a d'abord de volumineuses nouilles sur la face interne des deux jambes et sur les cuisses; ce sont des éléments typiques d'érythème noueux. Sur le dos des mains et des poignets, du côté gauche de la nuque, on voit des éléments papulo-bulleux, fortement érythémateux, d'hydroa typique.

Les muqueuses sont respectées.

La température est à 39°2.

La malade se plaint de soif vive, de céphalée ; elle est légèrement abattue.

L'intra-dermo-réaction est toujours fortement positive.

Ce jour-là, nous faisons une double hémoculture, d'une part aerobie sur bouillon peptoné ; d'autre part anaérobie en gélose profonde de Veillon suivant le procédé indiqué par Boez. Ces deux hémocultures ont été négatives.

Du 3 au 5 décembre, l'état reste stationnaire. La température est à 39°. Les éléments d'érythème nouveau s'infiltrent, certains éléments papulo-bulleux prennent l'aspect en cocarde. Une cuti-réaction à la tuberculine sur le bras provoque localement une réaction papulo-vésiculeuse ; une intra-dermo-réaction avec du sérum de cheval a d'ailleurs le même effet.

Le 6 décembre, la défervescence commence, la température baisse, l'éruption s'atténue. La malade est actuellement presque guérie.

Recherches expérimentales.

Le 10 décembre 1929, alors que l'éruption d'érythème polymorphe était en voie de disparition, nous avons essayé de la reproduire en répétant une inoculation intradermique de vaccin Dmelcos et une injection sous-cutanée de un quart de centimètre cube de lyo-vaccin anti-chancrelleux. Deux jours après, la température s'est élevée à 38° et des éléments d'érythème nouveau ont apparu aux membres inférieurs. Le 13 et le 14 décembre, la température s'est maintenue à 38°4 et l'éruption s'est étendue sur les membres inférieurs ; sur les mains et les avant-bras sont apparues quelques papules, sans trace apparente de vésiculation. Il est à noter que la plupart des lésions cutanées de cette poussée se sont localisées aux endroits qui avaient déjà été le siège de la première éruption.

Le 16 décembre, la température est revenue à la normale, les éléments se sont affaiblis et ont pâli. Au total, cette deuxième poussée a été moins intense que la première, elle a pris le type d'érythème nouveau et papuleux, la fièvre a été moins élevée, la durée plus courte (4 jours).

Le 18 décembre, nous avons essayé de reproduire l'éruption avec du vaccin antigonococcique. La malade est atteinte en effet de blennorrhagie et l'intra-dermo-réaction, nous montre qu'elle est sen-

sibilisée vis-à-vis du gonocoque, comme elle était déjà vis-à-vis du bacille de Ducrey. Nous avons donc injecté dans le derme, une goutte de lysat gonococcique et dans la peau un centimètre cube de lipo-vaccin anti-gonococcique. Le 19 décembre, l'intra dermo-réaction était fortement positive, mais il n'y a eu ni réaction fébrile, ni éruption.

Nous nous sommes demandés si la malade avait perdu le pouvoir de réagir par une éruption vis-à-vis d'un antigène et nous avons, le 24 décembre, refait une épreuve identique à la première avec le vaccin anti-chancrelleux. Le lendemain l'intra-dermo-réaction était fortement positive. Le 27 décembre, apparaissait un état sub-fébrile à 37°8 et une éruption discrète d'érythème noueux sur les membres inférieurs. Il est à noter que plusieurs éléments se sont développés dans des régions cutanées qui n'avaient pas été atteintes au cours des poussées antérieures. La nouvelle réaction, moins intense que la seconde, a duré trois jours.

Nous nous sommes demandés alors si nous ne reproduisions pas l'éruption avec la tuberculine. La chose était possible, si l'on se souvient des rapports étroits qu'on n'a noté dans certains cas entre l'érythème polymorphe et noueux avec la bacillose.

Le 2 janvier, nous avons injecté sous la peau de la malade, 1 centimètre cube de tuberculine C. L. au centième et dans le derme, une goutte de la même solution. La réaction dermique a été intense; mais il n'y a eu ni fièvre, ni éruption à distance.

Enfin, le 7 janvier, nous avons pratiqué une dernière épreuve au vaccin anti-chancrelleux, selon la technique suivie antérieurement. Le 9 au soir, la température est montée à 38°2, quelques uns des éléments résiduels de l'éruption consécutive à l'épreuve du 27 décembre ont pris une teinte érythémateuse assez vive. Mais le lendemain, tout était rentré dans l'ordre.

OBSERVATION N° 3

(Observation inédite recueillie dans le service de M. Sézary)

ACCIDENTS PLEURO-PNEUMONIQUES

SURVENUS LE DIXIÈME JOUR CHEZ UN MALADE TRAITÉ

PAR LE DMELCOS INTRA-VEINEUX

Cette observation concerne un homme de 25 ans, qui, exactement 10 jours après la première injection de Dmelcos, fut pris d'un violent point de côté à la base droite, en même temps que d'un frisson et d'une ascension de la température à 40°. Dans les jours suivants, apparition d'une expectoration rouillée et même hémoptoïque, contenant en abondance des pneumocoques, mais pas de bacilles de Kock. Les signes physiques pulmonaires sont très frustes, un peu de sub-matité et de diminution du murmure vésiculaire. D'ailleurs, en 3 jours, la température redescend à 37°, mais ultérieurement un petit épanchement pleural est apparu, en même temps que la température remontait légèrement, à la ponction le liquide s'est montré citrin, sa formule cytologique est celle d'un épanchement aigu, non bacillaire.

Le fait intéressant est que ce malade ne présentait auparavant aucune lésion pulmonaire et qu'il n'est aucunement sujet aux infections pulmonaires. D'autre part, une intra-dermo-réaction au Dmelcos avait été faite avant le traitement et s'était montrée négative.

Dans ce cas, il ne semble pas que les accidents puissent s'expliquer par une simple coïncidence. Mais faut-il les attribuer à une défaillance du terrain ou à une exaltation du microbisme. En faveur de la première hypothèse, il y a le fait que les injections intra-veineuses de Dmelcos déterminent un choc, dont la répétition tous les deux jours ne peut manquer de déterminer un affaiblissement des réactions de défense de l'organisme.

OBSERVATION N° 4

(Présentée à la Société Médicale des Hôpitaux
par MM. Sézary et Worms, le 26 Avril 1928)

ALBUMINURIE APRÈS TRAITEMENT DU CHANCRE MOU PAR LE DMELCOS

Robert B..., âgé de 15 ans, entre à l'hôpital pour chancre mou de la région du frein. Début : trois semaines avant l'entrée. Le coït infectant date de un mois. Une semaine après environ, le malade s'aperçoit d'une petite ulcération de la région du filet et d'un ganglion gros et douloureux dans la région inguinale droite. Depuis cette constatation, le chancre creuse et suppure, le bubon grossit.

A l'examen :

Chancre allongé dans le sens longitudinal, situé à l'emplacement du frein qu'il a détruit ; dont les dimensions dépassent celles d'une pièce de cinquante centimes. Le fond est sanieux, jaunâtre ; les bords sont saillants et décollables. A la palpation, on constate un peu d'infiltration des bords qui sont oedématisés ; pas d'infiltration vraie.

secondaire. Pas de ganglions.

Dans l'aîne, bubon inflammatoire.

Examen général : Rien à signaler, aucun signe de syphilis

Le 29 février, réaction de Wassermann négative.

Le 1^{er} mars, reçoit une injection de Dmelcos. Une heure après, réaction forte et prolongée avec frissons, vomissements, température à 39°9. Le lendemain encore la température reste au-dessus de 39°.

Le 3 mars : apparition d'une albuminurie importante (1 gramme 25) qui n'existait pas à l'entrée. Pas de scarlatine dans les antécédents, pas d'angine avant l'entrée.

Le 8 mars : application une fois par jour, sur le chancre, de peptone en poudre, pas d'amélioration notable.

Le 10 mars : il existe un bubon suppuré dans l'aîne droite, gros comme une noix. Ponction : on retire 2 cc. de pus, on injecte 1 cc. 1/2 d'eau péptonnée. L'injection a provoqué une douleur pendant une minute environ.

Le 15 mars : aspect inflammatoire, mais plus de pus. On sent la dépression due à la poche de pus.

Le 17 mars : le bubon se cicatrise.

Le 20 mars : disparition à peu près complète de l'albuminurie. On refait une injection de Dmelcos ; la température monte à 40°7, vomissements. (Le malade avait mangé en cachette six croissants quelques heures avant la piqûre).

Dans la nuit du 20 au 21, hématurie.

Le 21 mars, les urines sont franchement sanglantes. Il n'y a pas d'œdème, pas de céphalée, plus de vomissements. Tension artérielle au Pachon 13 1/2-9 1/2. Pas de signes anormaux à l'auscultation du cœur. Le malade signale de l'impétigo récidivant et des pyodermites du visage dans ses antécédents.

Le 22 mars : l'hématurie persiste, les urines sont brun-noir. Présence de globules rouges. Urée sanguine 0 gr. 42.

Le 23 mars :

Urines troubles avec léger sédiment rougeâtre. Urée sanguine : 1 gr. 32. Urée urinaire : 25 gr. 5 par litre. Constante d'Ambard : 0.248.

Application de la pommade à la peptone, à 20 % sur le chancre mou. Amélioration très nette en 4 jours.

Le 26 mars : macroscopiquement plus de sang dans les urines. On fait un dosage d'albumine = 0. Quantité totale des urines de 24 heures = 1.500 grammes.

Le 27 mars : traces d'albumine. Urines légèrement floconneuses. Le chancre mou du frein est complètement cicatrisé en 6 jours par l'application de la pommade de peptone.

Le 2 avril : petit chancre du méat avec fond sanieux. Pas d'induration. Inoculation positive. Traitement : pommade peptonnée.

Dans les jours suivants : apparition d'une adénopathie inguinale droite qui suppure ultérieurement et qui guérit le 22 mai.

CHAPITRE III

Pathogénie des accidents

Comme nous l'avons dit dès le début, les accidents envisagés dans le chapitre précédent soulèvent un certain nombre de problèmes théoriques concernant le mécanisme de production de ces accidents.

Il ne semble pas y avoir eu de coïncidence fortuite, étant donné que les cas d'érythèmes polymorphes décrits sont survenus à une époque où il y en avait très peu et que dans une des observations, la répétition de l'érythème après chaque injection de vaccin semble bien devoir faire écarter cette hypothèse.

On peut se demander s'il ne s'agissait pas d'accidents dus à un processus chancrelleux. Il y a dans la littérature un cas d'érythème polymorphe signalé par Stümpke et par Lennhoff dans le traité de Jadasshon.

Dans ce cas, il s'agissait d'un érythème, à prédominance des éléments noueux, qui a abouti à l'ulcération des éléments et où l'on a constaté la présence de bacilles

de Ducrey. Il n'y a eu rien de semblable dans les accidents relatés au cours des observations.

Si ces hypothèses sont inacceptables, par quel mécanisme le vaccin a-t-il pu engendrer ces complications ?

On pourrait tout d'abord soulever l'hypothèse d'une action toxique, cela pourrait se soutenir pour la néphrite, les éruptions cutanées, mais serait plus discutable pour expliquer le réveil d'infections chroniques comme le paludisme, la syphilis et la tuberculose. En outre, si le traitement par le Dmelcos est assez choquant, l'emploi d'un lipo-vaccin anti-chancrelleux ne provoque généralement pas de réaction fébrile, ni immédiate, ni tardive. Enfin, on constate au cours de l'observation n° 1, que l'élévation de température ne s'est pas produite le soir de l'injection, mais bien 2 à 3 jours après, coïncidant avec l'éruption.

La réactivation d'un microbisme latent, fait connu depuis longtemps déjà et étudié par M. Milian sous le nom de biotropisme peut expliquer dans une certaine mesure ces accidents. Nous n'insisterons pas sur ce qu'est le biotropisme, nous montrerons simplement quelques points qui touchent à cette théorie. Dans le cas de MM. Sézary, Dérot et Guédé, si minutieusement étudié, le sujet semblait être sensibilisé au bacille de Ducrey comme en témoignait l'intra-dermo-réaction et réagissait par un érythème polymorphe chaque fois qu'on lui injectait ce bacille. Aucune autre substance, vaccin antigonococcique, tuberculine, malgré que la malade ait été sensibilisée contre elles, n'a pu déclancher la même réaction ce qui semble corroborer que l'action de réactiva-

tion d'un corps déterminé pourrait être spécifique pour un virus préexistant dans l'organisme.

M. Jausion déclare que les érythèmes polymorphes sont des maladies secondes pouvant être déclanchées par des causes diverses sans pour cela contester la spécificité de leur virus. Pour M. Ramel, il s'agirait d'une tuberculose non folliculaire survenant chez des sujets sensibilisés. Les expériences de M. Sézary contribuent à l'étude pathogénique de l'érythème polymorphe, car il semble que M. Sézary ait réussi pour la première fois à provoquer un érythème polymorphe expérimental.

D'après ses données, il est nécessaire pour qu'une telle éruption se produise :

1) Qu'il y ait un état allergique vis-à-vis d'un corps déterminé, en l'espèce le bacille de Ducrey.

2) Que l'injection de ce même corps détermine un choc.

3) Et qu'enfin il y ait préexistence dans l'organisme d'un virus, soit virus spécifique, soit, d'après la conception de M. Ramel, un virus tuberculeux ; ce virus à la suite du choc provoqué, recouvrerait une virulence et provoquerait les lésions constatées.

Mais pour expliquer la production de ces lésions, il faut également tenir compte de l'état d'énergie de l'organisme sur lequel MM. Tixier et Bize ont justement insisté. On ne sait, en effet, encore rien de certain sur le mécanisme du biotropisme. M. Milian pense qu'il s'agit plutôt d'une exaltation de virulence des microbes sous l'influence de doses insuffisantes de substances médicamenteuses. Rien ne prouve que, dans certains cas

au contraire, ce ne soit pas une diminution de la résistance de l'organisme vis-à-vis d'un virus jusque là tenu en respect. C'est à cette hypothèse que se sont ralliés MM. Sézary, Dérot et Guédé. De ces faits, on doit d'ailleurs rapprocher le cas d'érythème polymorphe survenu au cours de l'immunisation anti-diphthérique par l'anatoxine de Ramon, érythème constaté et étudié par MM. Sézary et Gallerand et que ces auteurs expliquent de la même façon.

Qu'il y ait un état d'anergie en pareil cas, cela semble résulter également des travaux de MM. Teissier, Reilly et Rivalier qui, se servant d'un antigène soluble, la streptobacilline l'ont conclu :

« La vaccinothérapie spécifique du chancre mou »
» consiste dans la provocation de phénomènes inflam-
» matoires généraux, par l'apport de l'antigène homo-
» logue chez un sujet infecté et devenu sensible à l'égard
» de cet antigène c'est une simple mise à profit d'un
» état d'intolérance protéinique qui, rapidement d'ail-
» leurs disparaîtra sous l'influence du traitement. »

Les accidents peuvent être interprétés de deux façons à la lumière de cette conception ; ou bien ils surviennent au moment du choc ou d'hypersensibilité ; ou bien ils surviennent au contraire au moment où le traitement a vaincu cet état d'hypersensibilité à laquelle fait place une sorte d'anergie qui pourrait bien ne pas être spécifique au bacille de Ducrey et s'étendre à d'autres virus.

Nous voyons quel problème de pathologie générale soulèvent ces accidents.

CHAPITRE IV

Considérations pratiques

Faut-il conclure, à cause de l'existence de ces accidents que les indications de la vaccinothérapie anti-chancreuse doivent se restreindre considérablement ? Nous ne le pensons pas. Ces accidents sont tout d'abord exceptionnels. Sur un très grand nombre de cas où cette vaccinothérapie a été mise en œuvre, il y a eu un tout petit nombre d'accidents. D'autre part, la plupart de ces accidents n'ont aucune gravité. Mis à part la néphrite hématurique et le réveil de tuberculose latente, ils sont insignifiants.

On sait déjà que, en raison du choc violent qu'elle détermine, l'injection intra-veineuse de Dmelcos doit être évitée chez les sujets débilités, chez les cardiaques, chez les hépatiques. Pour ces cas là, on doit avoir recours au lipo-vaccin moins choquant.

Les accidents dont nous venons de parler nous obligent en outre à prendre d'autres précautions. Il nous semble que la vaccination anti-chancrelleuse doit être proscrite chez les tuberculeux, même à un degré minime. Un examen pulmonaire très soigneux doit être pratiqué chez tous les sujets que l'on doit soumettre à ce traitement. Au moindre soupçon de tuberculose pulmonaire s'abstenir du vaccin de Nicolle.

Il en est de même pour les sujets présentant une altération rénale. Avant d'appliquer la vaccinothérapie, rechercher l'albumine dans les urines et au besoin avoir recours à d'autres procédés d'exploration (dosage d'urée, constante d'Ambard). Chercher en outre dans les antécédents des néphrites qui également doivent contre indiquer le vaccin.

Est-on sûr, en prenant ces précautions de ne point provoquer des néphrites, des réveils de tuberculose ? Non, mais on a fait ce qu'il était possible de faire ?

Quant aux autres accidents, nous ne pensons pas que leur gravité nécessite des précautions spéciales et que la crainte de leur survenue puisse priver les malades d'un traitement efficace.

Une fois les accidents survenus, leur traitement varie évidemment avec la nature de l'accident. Pour les érythèmes polymorphes, M. Milian et M. Sézary ont utilisé le salicylate de soude avec de bons résultats.

Appuyé sur l'hypothèse que les accidents de la vaccinothérapie anti-chancrelleuse sont de nature biotrope, faut-il conseiller de continuer le traitement ? Nous ne pensons pas que cela soit justifié. Au contraire, les expé-

riences de M. Sézary et de ses collaborateurs nous ont prouvé que l'éruption est reproduite à chaque nouvelle injection. Le plus prudent est donc de cesser le traitement aussitôt que des accidents apparaissent car il est possible que les même complications réapparaissent aussitôt que l'on referra une nouvelle injection.

La rareté de ces complications fait qu'elles ne diminuent aucunement la valeur du vaccin anti-chancrelleux en lui conservant à peu près toute l'étendue de ses indications.

CONCLUSIONS

1) L'injection intra-veineuse de vaccin anti-chancereux de Nicolle détermine régulièrement une forte réaction fébrile passagère, sans gravité aucune.

2) Dans des cas jusqu'ici exceptionnels, on peut voir survenir des accidents variés dont les plus importants sont : des érythèmes polymorphes et noueux, des néphrites hématuriques et des réveils de tuberculose latente.

3) Ces accidents surviennent dans la plupart des cas dix jours après le début du traitement. Leur gravité n'est à considérer que dans les cas de néphrite ou de tuberculose.

4) Ils peuvent être attribués : soit à l'exaltation d'un microbisme latent, soit à un état d'anergie, déterminés par le vaccin.

5) Au point de vue pratique, ces accidents ne diminuent nullement la valeur de la méthode, à condition de prendre des précautions surtout en vue du dépistage d'une tuberculose ou d'une atteinte rénale qui contre-indiquent formellement son emploi.

VU : LE PRÉSIDENT DE THÈSE,

L. TANON.

VU : LE DOYEN,

BALTHAZARD.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

GJORGJÉVITCH et STÉPHANOVITCH. — *Les chancres mous et leurs complications traités par les injections intra-veineuses de Dmelcos* (Ann. des Maladies Vénériennes, 1927, XXII, p. 81).

HUDELO et GARNIER. — *Les réactions fébriles de la vaccination anti-chancrelleuse* (Bull. de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie, 1928, t. XXV, p. 757).

HUTAN. — *Contribution à l'étude du traitement du bubon chancrelleux par le vaccin anti-streptobacillaire de Nicolle* (Thèse de Paris, 1927).

JAUSION. — *Voir discussion de la communication de M. Sézary, Derot et Guédé.*

LÆDERICH et WEILL-SPIRE. — *A propos du traitement du chancre mou par le vaccin de Nicolle* (Bull. et Mem. de la Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1925, XLIX, p. 158).

LORTAT-JACOB et POUMAU-DELILLE. — *Vaccination du chancre mou* (Paris Médical, 1926, p. 618).

MILIAN. — *Le Biotropisme*, Paris-Baillière, 1929.

— *Le chancre mou. Symptomatologie, diagnostic complications, traitement*, Paris-Doin, 1931.

— *Voir discussion de la communication de MM. Sézary, Dérot et Guédé.*

NICOLLE. — *Traitement des infections à bacille de Ducrey par le vaccin anti-streptobacillaire de Nicolle* (Société Médicale des Hôpitaux, Paris 18 décembre 1925).

NICOLLE et DURAND. — *Les acquisitions récentes au sujet du diagnostic et du traitement du chancre mou et de ses complications* (Presse Médicale 1924, XXXII, p. 1043).

RAMEL. — *De l'étiologie tuberculeuse de l'érythème exsudatif multiforme de Hebra* (Communication au Congrès de Dermatologie de Copenhague 1930).

REILLY. — *Le traitement du chancre mou par la vaccinothérapie spécifique. Son mode d'action* (Bull. de la Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie. Paris, 1928, XXXV, p. 748).

RIVALIER. — *L'antigénothérapie du chancre mou* (Revue Française de Dermatologie, 1928, IV, p. 70).

SÉZARY, DEROT et GUÉDÉ. — *Erythème polymorphe consécutif à une injection de vaccin anti-chancrelleux* (Soc. Française de Dermatologie et Syphiligraphie, 12 décembre 1929, p. 1204).

— *Recherches expérimentales sur l'érythème polymorphe survenu après une injection de vaccin anti-chancrelleux* (Soc. Fr. de Dermat. et Syph., 16 janvier 1930, p. 80).

SÉZARY et GALLERAND. — *Erythème polymorphe survenu au cours de l'immunisation anti-diphtérique avec l'anatoxine de Ramon* (Société Française de Dermatologie et Syphiligraphie, 15 janvier 1931, p. 69).

SÉZARY et WORMS. — *Deux cas d'albuminurie et d'hématurie consécutifs à des injections de vaccin anti-chancrelleux* (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 26 avril 1928).

TEISSIER, REILLY et RIVALIER. — *Mode d'action de la vaccinothérapie spécifique* (Ann. de Médecine 1929, XXV, p. 97).

TIXIER et BIZE. — *Note sur quelques cas d'anergie consécutifs au traitement anti-chancrelleux par le vaccin de Nicolle* (Société Médicale des Hôpitaux de Paris, 1926, p. 1354).



IMPRIMERIE

A. OLIVIER

- FALAISE -

